FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N° **620**

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Maurice MALBRANT

Né le 3 Août 1921, à Dangé (Vienne).

Présentée et soutenue publiquement le 5 *Juillet* 1947

A PROPOS D'UN CAS DE MENINGITE CEREBRO-SPINALE RECIDIVANTE EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE

Président : M. MOLLARET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 **THESE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ETAT)

PAR

Maurice MALBRANT

Né le 3 Août 1921, à Dangé (Vienne).

Présentée et soutenue publiquement le 5 Juillet 1947

A PROPOS D'UN CAS DE MENINGITE CEREBRO-SPINALE RECIDIVANTE EPIDEMIOLOGIE ET PROPHYLAXIE

Président : M. MOLLARET, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1947

	MM.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	ff DE GENES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	RICHET (Charles)
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ (H.).
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O. R. L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*), OLIVIER (*Anatomie*),

II. — AGREGES EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS. N.. ff DEBEYRE.
Anatomie pathologique	DELARUE. Mlle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	BONNET. FASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale.	DESOILLE.
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie.	BRUMPT, L. C. FEVRE.
Pathologie chirurgicale.	HUGIER. LEGER. MERLE d'AUBIGNÉ PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (G.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE (J.).
Pharmacologie.	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiâtrie	BARUK.
Thérapeutique Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE, R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale ...	AMELINE. BASSET. DE GAUDART D'ALLAINES. FUNCK-BRENTANO. GATELLIER. MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY. BOULIN. CHEVALLIER. COSTE.

	M.
Clinique médicale	DE GENNES. HAGUENAU. MOLLARET. MOUQUIN. TURPIN.
Clinique obstétricale ..	ECALLE. LACOMME.
Clinique ophtalmologique	RENARD.
Clin. otho-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGES DE COURS

M.

Radiologie .... LEDOUX-LEBARD.

MM.

Secrétaire de la Faculté ..... J. MOREL.
Secrétaire-adjoint ..... M. BRISSIAUD.

Bibliothécaire en Chef .. Dr A. HAHN.
Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinons émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Très affectueux témoignage de ma reconnaissance.

A MA FEMME

Ma camarade d'étude, avec toute ma tendresse.

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

ABEL MAUGAIN

Président de Chambre Honoraire à la Cour d'Appel de Poitiers
Mort en déportation en avril 1944

A Monsieur le Professeur MOLLARET

Professeur de la Chaire des Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous inspirer cette étude et nous a fait le grand honneur de présider cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAUME-LOUIS

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Ecole de Médecine de Tours

Témoignage de profonde et respectueuse gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUDEAU

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tours

A MONSIEUR LE DOCTEUR DESBUQUOIS

Professeur à l'Ecole de Médecine de Tours

ET

A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE DE TOURS

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR BENOIST

Médecin de la Maison Municipale de Santé

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RAVINA

Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE PROFESSEUR LELONG

Professeur de la Chaire de Puériculture
Médecin de l'Hôpital Saint-Vincent-de-Paul

A Monsieur le Professeur URBAIN

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur du Muséum National d'Histoire Naturelle

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur CHOUBRAC

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Médecin-Assistant des Hôpitaux de Paris

En témoignage de profonde reconnaissance, pour la bienveillance qu'il nous a toujours manifestée.

INTRODUCTION

Nous avons eu l'occasion d'observer, dans le service de Monsieur le Professeur MOLLARET, une malade ayant présenté trois récidives de méningite cérébro-spinale, dues à des réinfections successives provoquées par les parents porteurs de germes.

Il nous a paru intéressant, au moment où sulfamides et pénicilline ont considérablement amélioré le pronostic de cette affection, de montrer les progrès qui ont été réalisés dans le domaine prophylactique.

Si la méningite cérébro-spinale est actuellement guérie le plus souvent de façon définitive et sans séquelles, elle ne confère évidemment pas l'immunité aux malades qui en ont été atteints. L'observation que nous présentons offre un magnifique exemple de récidives. Ces malades, et plus encore leur entourage, peuvent et doivent être protégés par l'application systématique de la sulfamido-prophylaxie.

On n'évitera certes jamais l'éclosion de cas isolés de méningite cérébro-spinale; grâce à cette méthode, on en pourra certainement réduire le nombre, mais l'on devrait surtout ne plus observer la maladie à l'état épidémique.

Dans ce modeste travail, nous avons voulu rappeler les caractères épidémiologiques de la méningococcie et montrer quelles doivent être les règles de la prophylaxie, en nous basant sur les résultats obtenus ces dernières années.

Nous exprimons à Monsieur le Professeur MOLLARET, qui nous a inspiré ce travail, nos sentiments de respectueuse reconnaissance et nous remercions très vivement Monsieur le Docteur CHOUBRAC qui nous a guidé de ses conseils éclairés.

HISTORIQUE

Sans vouloir tracer l'histoire complète de la méningite cérébro-spinale, nous nous permettrons d'en rappeler les grandes lignes en nous attachant particulièrement à ses principales manifestations épidémiques.

La maladie semble avoir été observée de tous temps. Bien qu'il n'y ait rien de précis, on peut la reconnaître dans les descriptions d'ARÉTÉE au premier siècle, de Paul d'EGINE, au VII[e] siècle; au XV[e] et aux siècles suivants, les épidémies sévissent en Europe sous des noms très divers : mal de nuque épidémique, fièvre cérébrale, phrénitis.

La première manifestation de méningite cérébro-spinale épidémique que l'on puisse identifier avec certitude remonte au début du XIX[e] siècle : épidémie de Genève décrite par VIEUSSEUX pendant l'hiver de 1805.

De 1837 à 1855, en France, l'épidémie du Sud-Ouest est décrite avec précision par LESPÈS. La maladie frappe les militaires des garnisons de Bayonne et Dax. Les régiments se déplaçant, des cas de méningite cérébro-spinale sévissent dans toutes les villes que traversent les unités et l'épidémie gagne l'Est de la France.

En même temps, en Amérique règne une épidémie restée célèbre.

C'est au cours de cette période de 1837 à 1855 que la méningite cérébro-spinale fut parfaitement décrite. Cette œuvre remarquable a été réalisée surtout par les

cliniciens français, en particulier par les médecins militaires. De cette époque, datent les travaux de LESPÈS, LALANNE, LEFÈVRE, TOURDES, GASTÉ, FAURE-VILLARS, FORGET, ROLLET, MICHEL-LÉVY, CHAUFFARD, SCHILLIZI, MAILLOT, MAGAIL, CORBIN, BOUDIN.

En Suède, de 1854 à 1860, règne une épidémie particulièrement sévère.

En 1860, l'épidémie atteint l'U. R. S. S.

Les auteurs anglais, STOKES, GORDON, KENNEDY, relatent l'épidémie irlandaise de 1866, au cours de laquelle la richesse des éléments cutanés leur fait décrire « la peste noire ».

En 1877, LEWALL relate l'histoire de la famille BROWN, dont les cinq enfants sont atteints.

Si l'on peut, dès ce moment, dresser l'histoire et la topographie de ces poussées épidémiques, la spécificité de la maladie qui tient à la spécificité de son agent pathogène ne sera reconnue qu'en 1887 et ne sera admise qu'en 1905.

WEICHSELBAUM, en effet, en 1887, étudiant huit cas de méningite rencontre deux fois un pneumocoque et six fois un diplocoque en grain de café, de structure voisine du gonocoque, à gram négatif, de culture difficile.

WEICHSELBAUM appela le nouveau microbe « Diplococcus intra cellularis meningitidis ». Mais il avait trouvé aussi deux fois du pneumocoque, et l'année précédente, NETTER, FRAENKEL, FOA, LEMOINE, avaient attribué au pneumocoque un rôle dans la genèse des méningites épidémiques. Aussi, fit-il des réserves, avant de le considérer comme l'agent exclusif de la méningite cérébro-spinale épidémique.

En 1892, OSLER découvre la présence de méningocoque dans le sang d'un malade atteint de méningite cérébro-spinale.

En 1895, l'étiologie de la méningite cérébro-spinale est à nouveau étudiée. JAEGER trouve un microbe dont la description répond à celle de WEICHSELBAUM, mais il est à Gram positif.

En 1896, HEUBNER fait des constatations identiques. Ces deux derniers auteurs font de ce microbe l'agent de la méningite cérébro-spinale et l'appellent méningocoque.

Dans les années qui suivent, on pense que la méningite cérébro-spinale peut être déterminée par plusieurs microbes : le pneumocoque, le méningocoque de WEICHSELBAUM et le méningocoque de JAEGER.

La confusion prend fin en 1905 à la suite d'un mémoire de WEICHSELBAUM et des travaux d'ALBRECHT et GHON : la méningite cérébro-spinale épidémique est une maladie spécifique due au méningocoque de WEICHSELBAUM à gram négatif. Le microbe gram positif décrit par JAEGER fut identifié comme « diplococcus crassus » germe qui, comme le pneumocoque et le streptocoque, peut être agent de méningite, mais non de méningite cérébro-spinale épidémique.

Les modalités de l'infection méningococcique étant établies, les connaissances sur la méningite cérébro-spinale allaient rapidement progresser.

De 1903 à 1910, travaux de DOPTER, SACQUÉPÉE, NETTER, DEBRÉ, RIBIÈRE, BINET.

Les caractères épidémiologiques de la maladie sont étudiés au cours des grandes épidémies de 1904-1905 qui sévissent à New-York, à Paris, en Silésie, en Allemagne.

Mais, on s'expliquait mal comment une infection close de la cavité rachidienne pouvait être contagieuse ; les travaux de VAILLARD et DOPTER donnèrent la solution en apportant la notion de la rhino-pharyngite méningococcique.

Parmi les principales épidémies survenues, il faut noter :

— La classique épidémie d'Evreux en 1909, décrite par VAILLARD.

— Puis la Guinée, le Sénégal, les Pays-Bas, en 1915.

— Genève 1916; Madagascar 1917.

— Pendant la guerre 1914-1918, dans les armées en campagne. Au cours de cette période, GORDON, MURRAY, NICOLLE, DEBAINS, reconnaissent au méningocoque quatre races diverses, A, B, C, D.

— Puis, c'est l'épidémie du Danemark, 1920.

— A. O. F., 1925.

— France et Europe Centrale, 1930.

— U. R. S. S., 1932.

— Egypte, Angleterre, Japon, 1933.

— Au Soudain anglais, de 1934 à 1938, épidémie particulièrement sévère : 21.500 cas avec une mortalité de 68 %.

— Au Tchad, en 1935, l'épidémie entraîne 1.500 décès.

— A. E. F. et A. O. F., en 1937.

— En 1939-1940, importante épidémie en France et en Hongrie.

Au point de vue thérapeutique, les découvertes n'ont cessé d'améliorer le pronostic de la maladie. Avant le sérum, la mortalité était de 70 à 90 %. La sérothérapie anti-méningococcique découverte en 1906 par FLEXNER, puis perfectionnée par DOPTER, la réduit à 20 à 30 %.

La sulfamidothérapie, employée pour la première fois avec succès en 1937 par PROOM et BUTLE, révolutionne le pronostic d'une affection devenue le plus souvent séro-résistante.

Ce nouveau traitement fut définitivement fixé après les études de CARRIÈRE, CÉLICE, LELONG, MARQUÉZY, R.

MARTIN, RATHERY, DECOURT, HARVIER, en même temps qu'était mise au point la sulfamido-prophylaxie.

Enfin, la pénicilline allait encore améliorer l'évolution de la maladie, en ayant le plus souvent raison des cas de sulfamido-résistance.

OBSERVATION

Observation recueillie dans le service
de Monsieur le Professeur MOLLARET à l'hôpital Claude Bernard

Mlle B..., âgée de dix-neuf ans, élève dans une école de dessin, entre à l'hôpital Claude Bernard le 19 mars 1946 pour un syndrome méningé.

Deux jours avant, le 17 mars, la malade fatiguée appelle son médecin qui constate l'existence d'une pharyngite. Le lendemain matin, avant de partir à son travail, elle ressent soudain un malaise, présente des frissonnements répétés, une courbature généralisée. Dans la journée, des vomissements surviennent à plusieurs reprises, sans effort, et la température monte à 39°1. Le soir, apparaît une céphalée violente qui persiste toute la nuit avec des paroxysmes.

Le 19 mars, le médecin appelé de nouveau trouve un syndrome méningé avec raideur de la nuque, signes de Kernig et de Brudzinski, cependant que la température est redescendue à 38° et qu'est apparue une éruption purpurique disséminée sur les membres.

A son entrée dans le service, on est en présence d'une malade dont l'état général semble peu touché. L'examen met facilement en évidence les signes de Kernig et de Brudzinski. On note une diminution des réflexes tendineux. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion des deux côtés.

On remarque un léger ptosis à gauche; il n'y a pas de strabisme.

Les poumons et le cœur sont normaux.

Le foie est normal.

La rate, percutable sur trois travers de doigt, n'est pas palpable.

Il existe une éruption purpurique faite de pétéchies disséminées sur les membres inférieurs et les avant-bras.

La malade se plaint d'arthralgies fugaces et erratiques.

La température est à 38°2, le pouls régulier.

Les urines sont rares, foncées, contiennent de l'urobiline.

Devant cet ensemble de signes, le diagnostic de méningite est évoqué.

La ponction lombaire ramène un liquide trouble, eau de riz, où l'examen direct montre la présence de diplocoques gram négatif extra et intra-cellulaires. Les identifications postérieures préciseront qu'il s'agit de méningocoques.

Une hémoculture pratiquée aussitôt s'avèrera positive.

On prescrit : une injection intra-rachidienne de 50.000 unités de pénicilline ; 4 grammes de soludagénan par voie intra-musculaire ; 2 grammes de septoplix per os.

Le lendemain, 20 mars :

— la céphalée est moins violente,

— les signes de contracture méningée restent fort nets,

— la température est tombée à 37°,

— le pouls est régulier, bien frappé

— Le 21 mars, on trouve la malade couchée en chien de fusil. La céphalée a été violente durant la nuit et les vomissements se sont répétés.

— La contracture méningée est plus marquée.

— La température est à 37°9. La diurèse est de un litre, l'urée sanguine à 0 gr. 50.

Les éléments purpuriques et les arthralgies persistent.

Une nouvelle ponction lombaire est pratiquée ; elle ramène un liquide trouble, contenant des polynucléaires en abondance, mais

on ne trouve pas de germes à l'examen direct. L'ensemencement est négatif.

On injecte 30.000 unités de pénicilline par voie rachidienne. Le soludagénan est continué à raison de 3 gr.; le septoplix est supprimé.

Le 22 mars :

— La température est à 38°2.

— L'examen n'apporte aucun élément nouveau.

— Le 23, l'état général est satisfaisant; la céphalée a disparu, la malade ne vomit plus; la contracture méningée est très discrète.

Cependant, la température reste en plateau à 38°. Le taux des urines est à 500 cc.; elles sont foncées, toujours urobilinuriques.

Une nouvelle ponction lombaire montre un liquide plus clair, mais encore louche, avec polynucléose. Il n'y a pas de germes à l'examen direct; l'ensemencement est négatif.

On injecte 40.000 unités de pénicilline par voie rachidienne. Le soludagénan est arrêté et l'on commence la pénicilline par voie générale à raison de 160.000 unités par vingt-quatre heures, en injections intra-musculaires.

Les jours suivants, l'amélioration est de plus en plus nette. Mais la température se maintient en plateau à 38° jusqu'au 28 mars. La pénicilline est réduite à 60.000 unités, puis supprimée. L'examen ne révèle aucune anomalie.

Le 29 mars, crise polyurique suivie d'une chute progressive de la température qui tombe à 37° le 2 avril et s'y maintient les jours suivants.

La malade sort guérie le 6 avril 1946.

En résumé :

Méningite cérébro-spinale à méningocoques et méningococcémie. Début brutal, précédé d'une pharyn-

gite. Signes méningés très nets. Signes généraux peu intenses. Purpura et arthralgies.

Traitement :

Les quatre premiers jours, doses totales de 17 grammes de sulfamides par voie générale, associés à 80.000 unités de pénicilline intra-rachidienne.

Amélioration en vingt-quatre heures, puis état stationnaire avec fièvre et persistance d'un syndrome méningé.

Nouvelle injection intra-rachidienne de 40.000 unités de pénicilline et traitement par pénicilline intramusculaire sans grand effet : 860.000 unités en six jours.

Guérison au seizième jour, cinq jours après l'arrêt du traitement.

La convalescence est rapide et, pendant neuf mois, cette jeune fille est en parfaite santé. Puis, brusquement, le 7 janvier 1947, elle est prise de céphalée, de frissons et la température monte rapidement à 39°8; la veille, elle s'était plainte de dysphagie et sa gorge était rouge.

Le 8 janvier, apparaissent des vomissements; la température est à 38°8, la céphalée toujours intense. Le médecin trouve une raideur de la nuque et la malade est hospitalisée de nouveau à Claude Bernard.

A son entrée dans le service, la ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant du méningocoque. On fait alors 40.000 unités de pénicilline par voie rachidienne et l'on prescrit 640.000 unités par vingt-quatre heures par voie intra-musculaire.

Le 9 janvier, la malade se plaint toujours d'une céphalée intense, de courbatures et d'une légère dysphagie.

— Les signes de contracture méningée sont très nets.

— Tous les réflexes sont normaux.

La sensibilité n'est pas modifiée.

— On ne note aucun signe oculaire.

Par ailleurs :

— Le pouls est normal, bien frappé, en rapport avec la température qui est à 38°.

— Les urines sont diminuées, et contiennent de l'urobiline.

— On note des arthralgies. Il n'y a pas d'herpès, mais quelques taches purpuriques au niveau des membres et de l'abdomen.

— Le foie est un peu gros et sensible.

— Il n'y a pas de signe du lacet. Les temps de saignement et de coagulation sont normaux.

Le reste de l'examen ne montre rien d'anormal.

Le 10 janvier :

— La malade reste raide. La température est à 38°. Une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide trouble contenant des méningocoques peu nombreux et très altérés. Les chlorures sont à 7 gr. 50, l'albumine à 0 gr. 60.

— On injecte de nouveau 40.000 unités de pénicilline intra-rachidienne. On continue les 640.000 unités par vingt-quatre heures par voie intra-musculaire.

Le 11 janvier : la malade se sent mieux, mais la raideur méningée reste importante et la température monte : 38°8, le matin ; 39°5 le soir.

Emettant l'hypothèse de l'inactivité de la pénicilline ordinaire chez cette malade déjà traitée avec peu de succès neuf mois auparavant, on décide d'utiliser la pénicilline G. On en fait 50.000 unités par voie rachidienne. Cette dose est répétée le lendemain 12 janvier et l'on injecte aussi la pénicilline G par voie intra-musculaire, à raison de 640.000 unités.

Le liquide céphalo-rachidien prélevé le 12 est trouble, contient de nombreux polynucléaires, mais aucun germe et la culture est négative.

Le 13 et le 14 janvier, l'état de la malade a peu varié ; la température est à 38°.

Le 15, le germe a été identifié : méningocoque B.

On fait alors du sérum anti-méningococcique B : une injection intra-rachidienne de 20 centimètres cubes et 80.000 unités par voie sous-cutanée.

Le liquide céphalo-rachidien contient : 0 gr. 76 de glucose, 7 gr. 20 de chlorures, 0 gr. 56 d'albumine. Il n'y a aucun germe.

Jusqu'au 18 janvier, malgré la sérothérapie et la pénicilline G, l'état de la malade reste sans grand changement avec une température en plateau à 38°.

A partir du 18, les doses de pénicilline G sont réduites à 320.000, puis à 200.000 unités par vingt-quatre heures.

Le 20 janvier, crise polyurique. La température tombe à 37° et s'y maintient les jours suivants. La malade quitte le service le 1er février sans séquelle apparente.

En résumé :

Récidive de méningite cérébro-spinale. Début brutal après un épisode pharyngé. Signes méningés évidents. Purpura. Tableau clinique comparable au précédent.

Traitement à la pénicilline et au sérum anti-méningococcique B.

— Les trois premiers jours : pénicilline ordinaire à la dose totale de 80.000 unités intra-rachidienne et 1.920.000 unités intra-musculaires.

— Puis pénicilline G pendant dix jours à la dose totale de 100.000 unités intra-rachidiennes et 4.680.000 unités intra-musculaires.

Après l'identification du méningocoque B, injection de sérum anti-méningogoccique B : 20 cc. intra-rachidienne, 20.000 unités sous-cutanées.

Malgré le traitement, persistance de signes méningés et d'un plateau thermique à 38° pendant douze jours. Guérison le treizième jour.

Quelques jours après son retour à son domicile, le 9 février, la malade est prise d'une céphalée intense et de frissons, cependant que la température monte à 40°.

Son médecin trouve une pharyngite et une conjonctivite bilatérale, mais aucun signe méningé. Une ponction lombaire est néanmoins pratiquée : liquide clair, légère polynucléose, aucun germe.

La guérison survient, après trois jours de traitement à 400.000 unités de pénicilline.

L'état général de la malade s'améliore rapidement et la guérison paraît définitive lorsque survient quinze jours après, dans la soirée du 25 février 1947, une ascension thermique brutale à 40°, en cinq heures, après plusieurs frissons. La malade est admise à Claude Bernard.

A son entrée dans le service, elle présente une céphalée intense, des vomissements, une température à 38°. Il existe encore une pharyngite. A l'examen on trouve une raideur méningée discrète.

La ponction lombaire ramène un liquide contenant douze éléments par millimètre cube avec 15 % de polynucléaires. La culture est négative.

On prescrit 640.000 unités de pénicilline intra-musculaires par vingt-quatre heures.

Le 27 février, la céphalée persiste. La température est à 38°9.

Les signes méningés sont beaucoup plus accusés que la veille.

Le 28 février, la température est à 39°6. La céphalée persiste. La raideur méningée a diminué.

La dose de pénicilline est portée à 1.280.000 unités. Le 1er mars la température est à 38°4.

On note une amélioration franche. La céphalée a beaucoup régressé ; la raideur méningée est discrète.

Cette amélioration se poursuit. Le 2 mars, la température est à 37°5.

Puis, elle remonte le 3 mars et, pendant quatre jours, elle reste en plateau à 38° tandis que l'état général de la malade reste satisfaisant.

On maintient les 1.280.000 unités de pénicilline.

Le 6 mars, une nouvelle ponction lombaire est faite ; le liquide céphalo-rachidien est normal.

Le 7 mars, la température tombe à 37°.

Le 10, crise polyurique. La pénicilline est continuée à raison de 1.280.000 unités par vingt-quatre heures jusqu'au 14 mars puis à la dose de 640.000 unités jusqu'au 21 mars.

La température se maintient à 37°. L'état de la malade est très satisfaisant.

Malgré cette guérison certaine, les méningites successives que l'on avait observées chez cette malade permettaient de craindre une nouvelle rechute et l'on s'attacha à rechercher l'étiologie de ces récidives.

On s'orienta tout d'abord vers le dépistage d'un foyer d'infection. Il était d'autant plus logique de rechercher une lésion locale que l'on trouvait dans les antécédents une oto-mastoïdite en 1942. Mais, l'examen ne montra aucun état pathologique auriculaire ni pharyngé.

On s'orienta alors vers la recherche d'un contage et, le 2 avril 1947, on fit des prélèvements pharyngés au père et à la mère de cette jeune fille.

Ils furent tous les deux positifs au méningocoque B, avec une abondance de colonies chez la mère, 80 environ pour une dizaine seulement chez le père. Le traitement sulfamidé fut immédiatement institué : 3 grammes de thiazomide par jour pendant une semaine.

Le 5 avril, la malade quittait le service ; elle ne devait rentrer chez ses parents que le 24 avril, date à laquelle ils n'étaient plus porteurs de germes, grâce au traitement sulfamidé. Un prélèvement effectué chez la malade se montra également négatif.

En résumé :

Une semaine après la guérison de la deuxième méningite, réaction méningée fruste à début brutal, accompa-

gnée d'une pharyngite. Traitement : 1.200.000 unités de pénicilline. Guérison en trois jours.

Puis, récidive quinze jours après. Début brutal, avec nouvelle pharyngite. La méningite est certaine ; cependant on n'a pas retrouvé de méningocoques. Mais le traitement a été institué très précocement et tout permet de penser que l'on a affaire à une méningite cérébrospinale.

Traitement exclusif à la pénicilline par voie générale : 24.320.000 unités en vingt-quatre jours.

Guérison au dixième jour. La pénicilline est poursuivie pendant quatorze jours après la guérison.

L'étiologie de ces rechutes successives est découverte : les parents sont porteurs de germes.

Après une semaine de traitement sulfamidé, les prélèvements deviennent négatifs et la jeune fille peut reprendre contact avec sa famille.

COMMENTAIRES

Dans cette observation, apparaissent échelonnées sur une période de un an, trois méningites cérébro-spinales à symptomatologie nette et comparable. D'autre part, une réaction méningée fruste et écourtée survient entre la deuxième et la troisième récidive. Pour chacune, l'évolution est favorable; sous l'influence de la pénicillinothérapie intra-rachidienne le liquide céphalo-rachidien devient rapidement aseptique; mais pour chaque cas, il semble que le traitement par voie générale ait assez peu agi sur les signes généraux.

La première fois : les sulfamides d'abord, puis les 160.000 unités de pénicilline intra-musculaires ensuite, restent sans effet sur la température qui tombe à 37° cinq jours après l'arrêt du traitement.

Dans le second cas, la guérison ne survient qu'au treizième jour, malgré la pénicilline G et la sérothérapie associée.

Dans la troisième récidive, la chute thermique est plus précoce, survenant au dixième jour, après 9.600.000 unités de pénicilline.

Mais, le grand intérêt de cette observation réside dans les récidives successives de méningite cérébro-spinale qu'a présenté la malade.

Pour chaque cas, on avait noté un épisode pharyngé initial, même pour le syndrome méningé écourté du 9 février 1947, dont le caractère fruste ne permet cepen-

dant pas qu'on le rattache au cadre de la méningite cérébro-spinale.

Ce début pharyngé est très significatif chez cette malade contaminée par ses parents porteurs de germes.

Les méningites successives qu'elle a présenté ne sont pas des rechutes vraies, mais des réinfections.

Avant la sérothérapie, les rechutes étaient fréquentes. Leur nombre diminua avec la sérothérapie. Depuis la sulfamidothérapie, elles sont exceptionnelles lorsque l'on utilise des doses suffisantes.

Dans une communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, le 5 avril 1940, R. MARTIN, P. SICARD et Mademoiselle BOURCART ont signalé plusieurs observations de rechutes de méningite cérébro-spinale dues à des traitements à doses trop faibles, ou à une diminution trop hâtive des doses initiales après la stérilisation du liquide céphalo-rachidien.

Il s'agit là de faits bien particuliers, les rechutes survenant au cours même de l'évolution, sans intervalle libre.

Cependant, Monsieur LELONG, le 17 janvier 1941, présente un cas de méningite cérébro-spinale traitée par les sulfamides et guérissant dans les délais normaux après des doses efficaces. Un mois après, survient une récidive pour laquelle dut être employée la sérothérapie après échec des sulfamides.

Cette rechute est comparable à celles de notre observation et il est bien possible qu'il y ait eu, à son origine, une réinfection.

Quoiqu'il en soit, il semble que l'on puisse penser que, dans l'immense majorité des cas, les méningites cérébro-spinales guéries définitivement avec les sulfamides ou la pénicilline à doses suffisantes ne récidivent pas. A l'origine des rechutes, il faut chercher une infection locale, ou la contamination par des porteurs de germes.

Dans l'observation que nous avons rapportée, il y a tout lieu de croire que les parents de la malade devinrent porteurs de germes après la méningite cérébro-spinale qu'elle présenta en mars 1946.

Cependant, ils ne contaminent leur fille que neuf mois après. Il est probable qu'à ce moment-là, interviennent les différents facteurs qui ont été invoqués pour expliquer la pathogénie des épidémies de méningite cérébro-spinale : affaiblissement du terrain, avec rôle favorisant les infections, du froid, de la fatigue, exaltation de la virulence du germe.

Effectivement, à cette période de l'hiver 1947, particulièrement rigoureuse, la jeune fille était fatiguée depuis quelques semaines. De même, il nous paraît logique de mettre en cause un état de moindre résistance pour les deux autres récidives qui se produisent, cette fois, à quinze jours d'intervalle.

L'enquête que nous avons menée n'a permis de retrouver dans l'entourage des parents porteurs de germes, aucun autre cas de méningite cérébro-spinale. La contagion ne s'est donc produite que pour leur fille, avec laquelle ils étaient en contact permanent.

EPIDEMIOLOGIE DE LA MENINGITE CEREBRO-SPINALE

Bien que la méningite cérébro-spinale puisse se voir à tous les âges, elle survient avec un maximum de fréquence dans la première enfance et chez les adolescents.

Elle s'observe à l'état endémique, donnant des cas isolés dans le temps et l'espace, sans lien apparent entre eux. C'est ainsi qu'elle persiste dans les grandes villes chaque année.

Elle se manifeste surtout à l'état endémo-épidémique, des poussées épidémiques se greffant sur l'état d'endémicité.

Il s'agit de petites épidémies irrégulières, à cas peu nombreux, souvent espacés, frappant agglomérations et collectivités, restant limitées mais tenaces.

Ces foyers limités, peu denses, sont caractéristiques. A cet égard, les observations publiées pendant les deux dernières guerres ont toujours fait état de cette localisation particulière. Certains corps de troupe sont atteints, d'autres restent indemnes, alors que la proximité d'un foyer pourrait faire redouter de nombreux cas de méningite.

L'extension se fait sous forme d'atteintes isolées; cependant, tout un territoire peut être envahi; ainsi la Suède, au cours de l'épidémie de 1854-1860.

Le caractère endémique de la maladie, avec cette propagation capricieuse, localisée, explique son faible

taux de morbidité qui est bien inférieur, par exemple, à celui de la rougeole ou de la scarlatine. On sait l'importance relativement faible donnée à la méningite cérébro-spinale dans le bilan sanitaire des armées en campagne.

Ces particularités sont expliquées par le mode de transmission de la maladie qui se fait exceptionnellement de façon directe par les malades atteints de méningite cérébro-spinale, mais par les porteurs de germes.

La méningite n'engendre qu'exceptionnellement la méningite et l'on observe couramment des méningitiques qui n'ont jamais été en contact avec d'autres malades, pas plus qu'ils ne répandent la méningite autour d'eux.

On s'était aperçu de ce fait dès 1805 au cours de l'épidémie de Genève. La commission qui avait été nommée par le Gouvernement jugea que la maladie « ne pouvait mériter le nom d'épidémie » et montra qu'il n'y avait pas eu un seul fait de contagion à l'hôpital.

I. — Les porteurs de germes.

En effet, la contagiosité est certaine mais faible. Rarement indirecte, car le germe est très fragile, elle se fait par voie aérienne, presque toujours directe, par rhino-pharyngite marquant le début réel de l'affection comme le prouvent la clinique et les examens bactériologiques. Le méningocoque passe du rhino-pharynx dans la salive et, par les gouttelettes de Flugge, le malade va le transmettre aux individus sains du voisinage qui feront une rhino-pharyngite plus ou moins patente et présenteront ou non une méningite cérébro-spinale.

De tels sujets sont devenus porteurs de germes et sont à la base des épidémies. Plutôt que d'épidémies de méningite cérébro-spinale, il faudrait mieux parler

d'épidémies de rhino-pharyngite méningococcique pouvant se compliquer de méningite cérébro-spinale (DOPTER).

Entre les différentes méningites, il y a un lien dont les chaînons sont représentés par un nombre variable de porteurs de germes.

Dans les manifestations épidémiques vraies, le plus souvent un seul germe paraît en cause chez les malades et les porteurs. Ainsi, au cours d'une épidémie de la région lyonnaise en 1919 et 1924, où le germe identifié fut toujours le B. Au contraire, dans les cas sporadiques si fréquents, entre lesquels aucun lien de filiation ne peut être établi, on rencontre les différentes variétés de méningocoques.

De nombreux faits ont été publiés prouvant le rôle essentiel des porteurs de germes.

L'observation de VAILLARD sur l'épidémie d'Evreux en 1909 est demeurée classique.

Une épidémie importante de méningite cérébro-spinale s'étant déclarée chez des militaires, des réservistes qui venaient accomplir une période sont licenciés au bout de quelques jours et rejoignent leurs foyers. L'un d'eux, arrivé chez lui, s'alite pour une rhino-pharyngite fébrile qui reste banale. Mais sa femme et trois autres personnes de l'entourage présentent bientôt une méningite cérébro-spinale. Un autre réserviste contamine plusieurs personnes dans deux endroits différents où il s'était arrêté successivement.

Dans une observation de DOPTER et LAVERGNE, six cas de méningite cérébro-spinale apparaissent en quarante-huit heures dans un bataillon au repos dans un village. L'enquête montre qu'une semaine avant était arrivée dans ce village une famille de réfugiés dans laquelle un enfant de cinq ans était mort un mois auparavant de méningite cérébro-spinale. Un soldat, en rapport avec cette famille dès son arrivée, avait présenté

une rhino-pharyngite fébrile banale, mais il avait contaminé le bataillon.

De tels exemples abondent dans la littérature médicale, en particulier, on peut en relever de nombreux cas survenus pendant l'épidémie de l'hiver 1939-1940 en France.

II. — Pathogénie.

A) *L'infection méningococcique :*

Si la transmission de la maladie est fort bien éclairée par la notion des porteurs de germes sains, les rapports unissant rhino-pharyngite méningococcique, méningite cérébro-spinale et méningococcémie posent des problèmes difficiles à résoudre.

1. — *Dans la méningite cérébro-spinale,* la rhino-pharyngite, vectrice de la maladie, est aussi le point de départ de l'infection.

Pour certains auteurs, le germe gagnerait les méninges grâce à une phase septicémique intermédiaire (Lemierre). L'infection sanguine primitive expliquerait la coexistence du syndrome infectieux avec les signes méningés dans la séméiologie de l'affection et rendrait compte de la multiplicité des formes cliniques selon la prédominance des phénomènes septicémiques ou méningés.

Il s'agirait d'une septicémie initiale avec détermination ultérieure de méningite, très fréquente, en raison du tropisme que manifeste le méningocoque pour les méninges.

Pour d'autres, l'infection se produirait grâce à une propagation lymphatique directe des fosses nasales aux méninges ou grâce à un cheminement le long des gaînes nerveuses (Netter-Debré).

La voie serait constituée par les gaînes méningées des nerfs olfactifs aboutissant au-dessus de la lame criblée de l'ethmoïde aux espaces sous-arachnoïdiens et se continuant au-dessous d'elle en engaînant les filets olfactifs jusqu'à l'épithélium qui tapisse les fosses nasales.

Enfin, pour certains, l'infection se ferait à la fois par voie sanguine et lymphatique.

2. — *Dans les septicémies à méningocoques,* la pathogénie est également diversement interprétée.

Pour les uns, le méningocoque passe directement de la muqueuse rhino-pharyngée dans la circulation sanguine. Il se développerait dans le sang grâce à un foyer de phlébite : l'inflammation de la muqueuse provoquant un thrombus, le germe se développe à l'intérieur du caillot et se trouve ainsi conduit jusqu'au sang.

C'est l'hypothèse qui est admise par ceux qui font de la septicémie initiale le point de départ de toute infection méningococcique. Chez certains sujets, il ne se produit pas de méningite, la septicémie évoluant pour son propre compte.

Pour d'autres auteurs, la septicémie serait la conséquence d'un « gîte méningé » préalable (Ribierre, Hébert et Bloch) et dans les méningococcémies les plus pures, il y aurait toujours une localisation méningée primitive.

A côté des problèmes complexes que pose l'infection méningococcique, on peut se demander pourquoi le méningocoque, le plus souvent hôte inoffensif du rhinopharynx, devient pathogène chez certains sujets.

Nous allons voir qu'un grand nombre de facteurs favorisent l'apparition de son pouvoir pathogène.

B) *Causes favorisantes des épidémies.*

L'épidémicité de la méningite cérébro-spinale est soumise à diverses influences, les unes aidant l'éclo-

sion de la maladie en mettant les sujets en état de moindre résistance, les autres agissant sur la diffusion du méningocoque.

Le froid et l'humidité ont un rôle indéniable; ils exaltent la virulence du germe et diminuent les défenses de l'organisme.

Les épidémies, mais aussi les cas sporadiques, sévissent dans l'immense majorité des cas pendant l'hiver et au printemps.

Au cours de l'épidémie de Suède de 1854 à 1860, les foyers s'éteignaient chaque été pour reprendre l'hiver.

Dans une statistique de NETTER et DEBRÉ sur le pourcentage des porteurs de germes, on trouve :

— Au printemps : 41,66 %.

— En été : 26,66 %.

Dans l'observation que nous avons rapportée, les trois cas se sont déclarés en hiver et au printemps.

D'ailleurs, si la méningite cérébro-spinale épidémique a été signalée partout au cours de l'histoire, ses atteintes furent surtout considérables dans les pays tempérés et froids. Quand elle a gagné les régions chaudes, on l'a surtout observée dans les contrées humides à la mauvaise saison.

En Afrique, les épidémies de 1937 se sont produites au cours des périodes où la température s'abaisse brusquement de façon sensible.

Effectivement, les variations de température interviennent pour une large part; dans tous les pays, les épidémies ont été plus intenses aux débuts d'hivers et de printemps.

Les nombreux facteurs tendant à mettre l'organisme en état de moindre résistance ont été bien souvent invoqués :

— rôle de la fatigue et du surmenage mis en évidence par les classiques épidémies chez les jeunes recrues;

— influence des traumatismes, des mauvaises conditions d'hygiène, des infections.

Parmi ces infections, on a particulièrement incriminé la grippe et la rougeole.

Dopter a montré que les épidémies de grippe coïncident fréquemment avec celles de méningite cérébro-spinale.

Netter a invoqué l'intervention de la rougeole.

Pour Lavergne, l'action de la grippe et de la rougeole s'exerce, comme celle des catarrhes saisonniers, en troublant l'intégrité des muqueuses rhino-pharyngées, facilitant la pénétration des muqueuses, modifiant les défenses, et rendant ainsi plus facile l'accès du méningocoque aux méninges.

Enfin, une forte densité de porteurs de germes et de mauvaises conditions d'hygiène jouent un rôle capital en favorisant la diffusion du méningocoque.

Les porteurs sont d'autant plus nombreux et par suite les cas de méningococcie, que les sujets sont en contact plus étroit. D'où le caractère familial, régimentaire, scolaire, des épidémies qui sont particulièrement fréquentes dans les collectivités serrées : écoles, régiments, familles nombreuses, mineurs (Westphalie).

L'abondance des porteurs de germes est encore favorisée par la fréquence des formes atypiques ou frustes de méningite cérébro-spinale. De telles formes passent souvent inaperçues ou sont négligées, ce qui facilite la multiplication des porteurs dans l'entourage.

Le pourcentage des porteurs de germes constitue l'index épidémique; s'il dépasse 5 %, on doit craindre des poussées épidémiques et cela d'autant plus que le milieu est surpeuplé.

Ch. MATTEI a rapporté des observations qui mettent le rôle de ces facteurs en évidence.

Huit cent cinquante Indochinois, recrutés dans des provinces à endémie méningococcique sont réunis pour partir en France le 11 novembre 1939. Leur état physique est parfait, tant au départ qu'à l'arrivée à Marseille, la traversée s'étant effectuée dans les meilleures conditions. Ils sont dirigés sur Grasse où il neige abondamment. Ils sont cantonnés dans une caserne bien chauffée et reçoivent une bonne nourriture. Ils n'ont eu rigoureusement aucun contact ni avec la population civile, ni avec d'autres unités.

Cependant, le 9 janvier, cinquante-huit jours après le début de l'observation médicale du contingent et de son isolement, apparaissent cinq cas de méningite cérébro-spinale en trois jours.

L'ensemencement du mucus pharyngé des cent vingt trois premiers tirailleurs logés dans le bâtiment où étaient les malades donna une proportion de 18 % de porteurs de germes. Ces hommes étaient dans des locaux salubres, mais trop exigus : vingt-neuf hommes dans une chambre de quinze.

Et l'auteur pose l'équation :

Encombrement + porteurs de germes = méningite cérébro-spinale épidémique.

Le désencombrement et la désinfection des porteurs arrêtèrent l'épidémie.

Cette épidémie apparaît donc comme née sur place au cours d'un froid rigoureux, dans l'encombrement excessif d'un contingent riche en porteurs de germes puisque la proportion dépassait largement 5 %.

Les autres contingents qui ne comprenaient que 2 à 3 % de porteurs n'ont pas présenté de maladie caractérisée et il n'y a pas eu de manifestations épidémiques malgré des conditions d'existence semblables.

En résumé, les porteurs de germes sont à la base des épidémies de méningite cérébro-spinale. Des cas sporadiques apparaissent chez les sujets moins résistants; à un certain moment, l'épidémie se déclare sous l'influence des causes nombreuses que nous avons envisagées, parmi lesquelles le froid, le surpeuplement, l'élévation de l'index épidémique semblent les plus importantes.

PROPHYLAXIE DE LA MENINGITE CEREBRO-SPINALE ET TRAITEMENT DES PORTEURS DE GERMES

L'existence de porteurs de germes parmi les membres d'une famille ou d'une collectivité cohabitant avec un sujet atteint de méningite cérébro-spinale est sinon constante, du moins très fréquente. Nous avons vu que leur nombre constitue l'index épidémique et qu'il conditionne pour une large part l'éclosion des épidémies.

C'est dire l'importance capitale des mesures prophylactiques qui présentent un intérêt d'autant plus grand que leur efficacité et leur simplicité sont maintenant certaines.

Avant les sulfamides, la prophylaxie consistait surtout à isoler les porteurs de germes. On désinfectait le rhino-pharynx et la cavité buccale avec les antiseptiques habituels.

Les injections de vaccin anti-méningococcique furent utilisés avec un certain succès.

En 1936, en A. E. F., SALEUN et CECCALDI ont vu éclore la maladie :

— une fois chez cinq mille sujets vaccinés,
— vingt-trois fois chez deux mille cinq cents sujets non vaccinés.

En 1937, toujours en A. E. F., la mortalité a été de 10 à 40 p. 1.000 chez les non vaccinés et de 2 p. 1.000

chez les vaccinés (vaccin préparé à Brazzaville avec des souches locales).

La vaccination comporte trois injections (1 cc., 2 cc., 2 cc.) à dix jours d'intervalle. Mais l'immunité n'apparaît qu'après la troisième injection et l'on ne peut compter sur cette méthode pour arrêter une épidémie.

L'action remarquable des sulfamides sur l'évolution de la méningite cérébro-spinale orienta les recherches vers l'application de ce médicament au traitement des porteurs de germes.

L'importante épidémie de l'hiver 1939-1940 permit de fixer les règles de la sulfamido-prophylaxie après les études de HUBER, MARQUÉZY, BRUMPT, LESNÉ, CÉLICE, RATHERY, DECOURT.

Au cours de l'année 1940, ces auteurs ont publié à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, des observations et des statistiques qui mettent en évidence l'intérêt considérable de cette méthode.

Le 1162 F et le 693 furent les plus couramment utilisés, prescrits par voie buccale.

L'étude des différentes communications permet d'aboutir aux conclusions suivantes :

I. — NÉCESSITÉ D'UNE DOSE TOTALE UTILE.

A) Dans une première statistique (MARQUÉZY, BRUMPT, THOMAS, Soc. Méd. Hôp. Paris, 5 avril 1940).

Après l'administration des doses totales de 4,6 à 8 grammes de 1162 F, 50 % des prélèvements deviennent négatifs.

Après des doses de 9 à 12 grammes, on obtient 80 % de résultats favorables.

Après 12 à 18 grammes, le pourcentage s'élève à 95 %.

La prolongation du traitement au-delà de 18 grammes chez les sujets porteurs de germes, n'a pas permis d'améliorer la statistique.

B) Dans une autre observation, limitée à quarante porteurs de germes (CÉLICE, LABOUGLE, ISIDOR, Soc. Méd. Hôpit. Paris, 12 avril 1940).

L'absence de méningocoques a été constatée :

— après 9 grammes de 1162 F, chez six sujets, soit dans 15 % des cas;

— après 14 grammes de 1162 F, chez vingt-deux sujets, soit dans 55 % des cas;

— après 16 grammes de 1162 F, chez douze sujets, soit dans 30 % des cas.

Les meilleurs pourcentages sont donc obtenus avec des doses comprises entre 14 et 18 grammes. A des doses inférieures, les résultats ne sont pas satisfaisants; mais, fait important, ils ne s'améliorent nullement avec des quantités supérieures à 18 grammes.

En résumé, dans la majorité des cas, la dose totale utile semble comprise entre 14 et 18 grammes de sulfamides. Mais il convient de préciser quelle doit être la dose journalière.

II. — Intérêt de la dose quotidienne.

La dose quotidienne est importante à considérer, ses différentes modalités entraînant des résultats plus ou moins heureux.

C'est ainsi qu'un traitement comportant 12 grammes de sulfamides au total, donne un pourcentage plus favorable s'il est établi à raison de 3 grammes par jour pendant quatre jours au lieu de 2 grammes pendant six jours.

De même, chez des sujets ayant pris 2 grammes par jour pendant six jours, soit 12 grammes, la prolongation du traitement pour obtenir une dose totale de 18 grammes donne des résultats inférieurs à ceux que l'on observe après l'ingestion de 3 grammes pendant six jours.

La dose quotidienne optima paraît être de 3 grammes, le traitement durant une semaine. Cette dose doit être fractionnée.

Les incidents sont exceptionnels. Quelques intolérances légères ont été notées, érythèmes, asthénies, mais, dans la majorité des cas, le traitement est parfaitement compatible avec une activité normale. On utilisera de préférence le 1162 F au 693.

Si la stérilisation des porteurs de germes est rapidement obtenue et sans incidents, il y a néanmoins quelques échecs et les rechutes paraissent assez fréquentes.

III. — Les échecs et les rechutes.

Ces échecs sont rares; le pourcentage des porteurs de germes qui résistent à la sulfamidothérapie est infime.

Chez ces sujets, des doses supérieures aux chiffres habituels de 14 à 18 grammes, n'amènent aucun changement. On a incriminé des causes locales : amygdales cryptiques, déviations de la cloison nasale, végétations adénoïdes. En leur absence, il s'agirait de germes sulfamido-résistants.

A côté de ces échecs, les rechutes semblent assez fréquentes.

En effet, après avoir obtenu la stérilisation des porteurs de germes, on retrouve, en poursuivant les recherches, une proportion notable de cultures positives.

Quinze ou vingt jours après, 10 à 25 % des prélèvements sont redevenus positifs. Chez les hommes fatigués, chez des militaires consignés dans des chambres surpeuplées, on a même trouvé une proportion de 55 %.

Cependant, REILLY a montré que les cultures très abondantes du début faisaient le plus souvent place à de pauvres cultures poussant mal.

On peut expliquer cette réapparition des germes par la réinfection d'homme à homme dans un milieu contaminé; ainsi chez un même sujet, on a pu mettre d'abord en évidence un méningocoque A, puis, lors de la rechute un méningocoque B, les deux constatations étant séparées par un examen négatif.

Cependant, le plus souvent, il semble que les sujets présentant des rechutes soient atteints d'altérations des voies aériennes supérieures.

Sans doute doit-on incriminer la réapparition de méningocoques non atteints dans les gîtes juxta-pharyngés sur lesquels insistait NETTER.

Dans ce but, on a associé au traitement per os un traitement sulfamidé local qui semble avoir été efficace.

Toutefois, l'existence de ces échecs et de ces rechutes ne concerne qu'une minorité de sujets. D'autre part, dans ces cas, les germes semblent avoir perdu leur virulence et se comportent comme s'ils n'étaient plus pathogènes. Ainsi, dans l'armée, de tels porteurs ont pu être libérés, sans que l'on observe de contaminations et la valeur pratique de ce fait est réduite comme le montre l'avenir définitivement favorable des contingents les plus touchés.

L'action des sulfamides favoriserait, à défaut de stérilisation complète, une adaptation des sujets au germe frappé dans sa virulence, d'où une meilleure défense de l'organisme et, pour l'entourage, une moindre menace de contamination.

Les échecs et les rechutes laissent donc à la sulfamido-prophylaxie toute sa valeur.

IV. — Les applications dans les collectivités.

En France, pendant l'épidémie de l'hiver 1939-1940, l'utilisation de la sulfamido-prophylaxie a trouvé ses principales applications dans l'armée; après traitement prophylactique, aucun cas de méningite cérébro-spinale n'a été ultérieurement observé. Dans les collectivités non traitées l'épidémie s'est étendue.

En 1943, les auteurs américains ont étudié la valeur prophylactique de la sulfadiazine.

Pour des résultats équivalents, les doses employées ont été inférieures à celles qui ont été préconisées en France pour le 1162 F : 9 grammes, à raison de 3 grammes pendant trois jours et, dans un autre essai, 4 grammes à raison de 2 grammes pendant deux jours.

Kuhm, Nelson, Feldman et Kuhn ont traité un groupe de huit mille soldats stationnant dans une localité où régnait la méningite cérébro-spinale. Dans les huit semaines suivantes, aucun cas de méningite cérébro-spinale ne fut observé chez ces huit mille hommes et la proportion des porteurs de germes tomba entre 2 et 7 %.

En même temps, dans un groupe de deux mille trois cents témoins qui n'avaient reçu aucun traitement prophylactique, on enregistra vingt-trois cas de méningite cérébro-spinale et une proportion de 30 à 57 % de porteurs de germes.

Une expérience analogue a été faite par Cheever, Breese et Upham dans une caserne où s'était déclarée une épidémie de méningite cérébro-spinale. Les prélèvements opérés sur les sujets traités furent tous négatifs.

Par contre, 80 % des soldats non traités étaient porteurs de germes.

En résumé : les sulfamides représentent donc une arme remarquable dans la prophylaxie de la méningite cérébro-spinale et le traitement des porteurs de germes.

Les difficultés que présente l'identification des porteurs de germes dans les grandes collectivités doivent entraîner la prescription du traitement même en l'absence de contrôles biologiques. De même, les contrôles ultérieurs paraissent n'avoir qu'une valeur théorique.

Devant un cas de méningite cérébro-spinale dans une collectivité d'enfants, il ne semble pas utile de licencier les établissements, ce qui risque de propager la maladie. Le personnel et les enfants seront soumis systématiquement au traitement sulfamidé prophylactique.

Chez les adultes, on administrera une dose totale de 14 à 18 grammes de 1162 F per os en une semaine. Le traitement le plus souvent recommandé est le suivant :

— 3 grammes de 1162 F pendant trois jours,
— 2 grammes de 1.162 F pendant deux jours,
— 1 gramme de 1162 F pendant trois jours
soit 16 grammes au total.

L'activité de la sulfadiazine paraît plus grande et des doses réduites de 9 grammes au total seraient alors suffisantes.

L'association d'un traitement local a été préconisée (MARQUÉZY). Il semble qu'elle ait été efficace et son emploi se justifie surtout chez les sujets présentant des altérations des voies aériennes supérieures :

— aspiration nasale de poudre de 1162 F,
— instillation nasale de suspension de 1162 F,
— gargarismes avec une solution de 1162 F à 1 p. 1.000.

Reilly et Coste ont recommandé l'instillation nasale d'une solution de gonacrine à 1 p. 250.

Chez les enfants, on donnera par voie buccale, une dose quotidienne fractionnée de 0 gr. 05 de 1162 F par kilog. pendant une semaine.

CONCLUSIONS

Nous croyons pouvoir tirer de cette étude les conclusions suivantes :

I. — Avec une thérapeutique insuffisante ou trop hâtivement cessée, on peut observer des rechutes au cours de la méningite cérébro-spinale. Elles surviennent alors précocement.

Lorsque le traitement est fait à des doses suffisamment fortes et prolongées, les récidives véritables apparaissant après un intervalle libre de guérison complète, semblent exceptionnelles. A leur origine. doit exister le plus souvent une réinfection par des porteurs de germes de l'entourage : notre observation en fournit un exemple. C'est dire l'importance capitale de leur recherche et de leur traitement dans les cas de méningite récidivante.

II. — La méningite cérébro-spinale est transmise par les porteurs de germes. L'épidémicité est faible, influencée par divers facteurs :

— favorisant l'éclosion de la maladie en mettant l'organisme en état de moindre résistance : froid, humidité, variations thermiques brusques, fatigue, infections;

— favorisant la diffusion du germe : insalubrité, encombrement, densité élevée des porteurs de germes.

III. — La sulfamido-prophylaxie doit être instituée dans les familles ou les collectivités qui ont été en con-

tact avec un méningitique. On la prescrit pendant une semaine; chez l'adulte, on utilise une dose totale de 16 à 18 grammes de 1162 F; chez l'enfant, on donne 5 centigrammes par jour et par kilog.

Les résultats obtenus sont excellents, les incidents exceptionnels; les échecs n'ont qu'une valeur théorique.

Cette méthode très simple arrête l'extension d'une épidémie de méningite cérébro-spinale et préserve l'immense majorité des sujets qui y sont soumis. Elle rend inutile l'isolement prolongé imposé à des collectivités ou à des individus aux dépens de la vie pratique.

En résumé, il nous semble que son application systématique permettra de réduire au minimum les épidémies de méningite cérébro-spinale.

Nous n'avons aucune donnée en ce qui concerne la valeur prophylactique de la pénicilline, mais, en considérant les brillants résultats qu'elle permet d'obtenir dans le traitement curatif de la maladie, il semble que l'on soit en droit d'en attendre des succès comparables à titre préventif.

Vu, le Doyen : BINET

Vu, le Président de Thèse : MOLLARET

Vu et Permis d'Imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

Achard. — Méningite à méningocoques, rechutes et forme prolongée. (*Rev. Gén. de Clin. et Thér.*, Paris, 1924, XXXV, 111, 113, 118).

Bulletins de l'Institut Pasteur :

Nadosy. — Observations faites pendant l'épidémie de M. C. S. en Hongrie en 1940 (analyse), octobre 1941, t. 39, p .514.

Lewis, Bolker et Klein. — Chimiothérapie des porteurs de germes analyse, mars-avril 1945, t. 43, p. 128.

Célice, Labougle et Isidor. — Sulfamido-prévention de la M. C. S. (*Bulletin de Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 12 avril 1940).

Cheever, Breese et Upham. — (*Annals of inter. Med.*, octobre 1943).

Comptón (A.). — (*Annales de l'Institut Pasteur*, mars 1918).

Cordey et Degaud. — Un cas de méningite récidivante. Son traitement successif par les sulfamides et le sérum. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 17 janvier 1941).

Debré (R.), Lesné, Rohmer. — Pathologie infantile. Paris, Doin, 1946, t. II.

Duhat, Porez, Pruvost. — Les rechutes dans la M. C. S. épidémique. (*Prat. Méd. Fran..*, Paris, 1924, 111, 523, 536).

Dujarric de la Rivière. — Prophylaxie de la M. C. S. épidémique. (*Mouvement Sanitaire*, février 1940, n° 189, p. 62).

Dopter. — L'étiologie microbienne de l'infection méningococcique. (*Rev. d'Hyg. Extrait*, t. 61, n° 8, 1939-1940).

Encyclopédie Médico-Chirurgicale. — Maladies infectieuses. V. de Lavergne.

Ferrabouc. — (*Annales d'Hyg. Publique*, t. 18, juillet 1940).

Homsy. — Méningite cérébro-spinale épidémique. Etude épidémiologique et prophylactique. (Paris, *Thèse*, 1937).

L'Hôpital. — Un nouveau traitement curatif et prophylactique des *méningococcies*, n° 254, juin 1930).

Huber. — Sur la prophylaxie de la M. C. S. (*Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 mars 1940).

Kuhns, Nelson, Feldman et Kuhn. — (*Americ. J. Med. Ass.*, 1943. 123, 335, 339).

Le Bourdellès et Caroli. — Sur les aspects actuels de la méningococcie. Epidémiologie et traitement. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 avril 1940).

Lemierre. — M. C. S., à propos du traitement par les sulfamides. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 avril 1940).

Lenoble. — Récidive d'une M. C. S., un an après le début des premiers accidents. (*Rev. Neur.*, 1 : 98-100, janvier 1927).

Lesné et Ronget. — Les sulfamides dans le traitement et la prophylaxie des méningites à méningocoques chez l'enfant. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 avril 1940).

Luigi. — Une épidémie de M. C. S. (*Hôpital*, n° 478, janvier 1941).

Manoussakis. — Vaccination anti-méningococcique en période épidémique. (*Bull. Acad. de Méd. Paris*, juillet 1930).

Marquézy, Brumpt et Thomas. — Prophylaxie de la M. C. S. Traitement des porteurs de germes méningococciques par le 1162 F. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 5 avril 1940).

Martin (R.), Sicard et Bourcard. — Quelques remarques sur dix-neuf cas de M. C. S., précédemment traités par les sulfamides. Intérêt capital du dosage des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang pour la conduite du traitement. Fréquence relative des rechutes nécessitant

l'emploi de doses massives de sulfamides et d'association du sérum par voie intra-rachidienne. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 5 avril 1940).

MATTEI. — Sur le traitement et la prophylaxie de la M. C. S. (*Presse Médicale*, 17-20 décembre 1941, n° 109, 110).

NETTER. — Rechutes tardives dans la M. C. S. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1918, 527, 537).

NETTER et DEBRÉ. — Méningite cérébro-spinale. (Paris, Masson, 1911).

Pathologie médicale. — Paris, Masson, 1935. Maladies infectieuses, t. I, F. BEZANÇON et A. PHILIBERT.

PERRIN. — Les causes de la méningite et de la septicémie à méningocoques. (*Revue d'Hyg. et de Méd. préventive*, n° 4, avril 1929).

RAMOND. — Conférences de Clinique médicale. Paris, Vigot, 1931, tome 9.

RATHERY, BOLZINGER et DECOURT. — Considérations cliniques, épidémiologiques et thérapeutiques, concernant soixante-et-un cas de M. C. S. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 29 octobre 1940).

REILLY et COSTE. — (*Paris-Médical*, 22 décembre 1928).

REMOND et COLOMBIES. — M. C. S. récidivant à huit mois d'intervalle. (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, 737, 739.

ROGER et POURSIVE. — Les formes latentes de l'infection méningococcique. (*Presse Médicale*, 16 janvier 1932).

SOREL. — La M. C. S. dans les colonies françaises d'Afrique en 1937. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Publ.*, t. 30, août 1938).

TAMALET. — Une épidémie scolaire de méningococcie. (*Soc. de Méd. Chir. et Pharm. de Toulouse*, 25 novembre 1929).

THÉOBALT. — Epidémiologie de la M. C. S. (*Thèse*, Lyon, 1908-1909).

VAN CAMPENHOUT. — Epidémie de M. C. S. dans une chefferie au Congo Belge. (*Bull. Off. Intern. Hyg. Publ.*, t. 30, août 1938).

IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S